

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° 164

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LABARRIÈRE François

de la Faculté de Médecine de Paris

Né le 20 Juillet 1928, à Norolles (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le..... 19.....

**Contribution à l'étude de l'acide glutamique
comme agent protecteur des troubles nerveux
dus à l'izoniazide**

(à propos de 50 cas)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Étienne BERNARD

EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

Éditeur

15, Rue Saint-Benoît, PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551513_0067

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° _____

Nom du Candidat :

LABARRIÈRE

Prénoms :

François, Charles

Date de la soutenance :

(Diplôme d'État)

Numéro d'ordre :

PAR

1

LABARRIÈRE François

2

LABARRIÈRE (François). —

Contribution à l'étude de l'acide glutamique comme agent protecteur des troubles nerveux dus à l'Isoniazide (à propos de 50 cas).

Paris, Dact. in-4°, p.

(Thèse Méd. (Etat), Paris 1957, N°).

LABARRIÈRE (François). —

Contribution à l'étude de l'acide glutamique comme agent protecteur des troubles nerveux dus à l'Isoniazide (à propos de 50 cas).

Paris, Dact. in-4°, p.

(Thèse Méd. (Etat), Paris 1957, N°).

3

LABARRIÈRE (François). —

Contribution à l'étude de l'acide glutamique comme agent protecteur des troubles nerveux dus à l'Isoniazide (à propos de 50 cas).

Paris, Dact. in-4°, p.

(Thèse Méd. (Etat), Paris 1957, N°).

4

LABARRIÈRE (François). —

Contribution à l'étude de l'acide glutamique comme agent protecteur des troubles nerveux dus à l'Isoniazide (à propos de 50 cas).

Paris, Dact. in-4°, p.

(Thèse Méd. (Etat), Paris 1957, N°).

LABARRIÈRE
François, Charles

Nom du Candidat :
 Prénoms :

Date de la soutenance :
 Numéro d'ordre :

2

LABARRIÈRE (François). —
 Contribution à l'étude de l'acide
 glutamique comme agent protec-
 teur des troubles nerveux dus à
 l'isoniazide (à propos de 50 cas).
 Paris, Dact. in-4°, p.
 (Thèse Méd. (Etat), Paris 1957.
 No .)

1

LABARRIÈRE (François). —
 Contribution à l'étude de l'acide
 glutamique comme agent protec-
 teur des troubles nerveux dus à
 l'isoniazide (à propos de 50 cas).
 Paris, Dact. in-4°, p.
 (Thèse Méd. (Etat), Paris 1957.
 No .)

4

LABARRIÈRE (François). —
 Contribution à l'étude de l'acide
 glutamique comme agent protec-
 teur des troubles nerveux dus à
 l'isoniazide (à propos de 50 cas).
 Paris, Dact. in-4°, p.
 (Thèse Méd. (Etat), Paris 1957.
 No .)

3

LABARRIÈRE (François). —
 Contribution à l'étude de l'acide
 glutamique comme agent protec-
 teur des troubles nerveux dus à
 l'isoniazide (à propos de 50 cas).
 Paris, Dact. in-4°, p.
 (Thèse Méd. (Etat), Paris 1957.
 No .)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LABARRIÈRE François

de la Faculté de Médecine de Paris

Né le 20 Juillet 1928, à Norolles (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 19

**Contribution à l'étude de l'acide glutamique
comme agent protecteur des troubles nerveux
dus à l'izoniazide**

(à propos de 50 cas)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Étienne BERNARD

EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

Éditeur

15, Rue Saint-Benoît, PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

DOYEN

M. LÉON BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR :

M. Jean VERNE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BÉNARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LÉVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBRÉDANNE, SANNIÉ, SÉZARY, TANON.

I. — PROFESSEURS

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER (G.)	Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)	Clinique des maladies mentales et de l'encéphale....	DELAY (J.)
Bactériologie	N...	Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Biologie appliquée à l'Éducation physiq. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)		
Biologie médicale	VERNE (J.)	Cliniques { Hôtel-Dieu N...	
Cancérologie médicale et sociale	N...	{ Bichat N...	
Carcinologie	OBERLING (C.)	{ Cochin MOREAU (R.)	
Chimie médicale	JAYLE (M. F.)	{ Broussais . DE GENNES (L.)	
Cliniques { Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)	Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique .	JUSTIN-BESANÇON (L.)
{ Broussais .	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)		
Cliniques chirurgicales { Salpêtrière N...		Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
{ Cochin	QUÉNU (J.)		
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)	Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	Cliniques { Tarnier ... LANTUEJOL (P.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)	{ Baudelocque N...	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	{ Port-Royal LACOMME (M.)	
Clinique de la tuberculose..	BERNARD (E.)	Clinique ophtalmologique ...	VELTER (E.)
Clinique de neuro-chirurgie .	PETIT-DUTAILLIS (D.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
		Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	RICHET (C.)
Clinique de puériculture ...	LELONG (M.)	Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)	Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

	MM.
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préven- tive	JOANNON (C.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Parasitologie et histoire na- turelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MÉNÉGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)

	MM.
Pathologie humorale et im- munologie expérimentale..	MERKLEN (F. P.)
(Chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale ...	DOGNON (A.)
(Chaire à titre personnel)	
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
	Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)
	OLIVIER ()
Anatomie pathologique	N...
	GAUTHIER-VIL-
	LARD (M ^{lle} P.)
	Pr. s. ch.
Bactériologie	BUSSE (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	NÉVOT (A.)
	N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.)
	Pr. s. ch.
	N...
	N...
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Dermato-syphiligraphie ...	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.)
	Pr. s. ch.
	N...
	N...
Hydrologie	N...
	BOYER (J.)
	Pr. s. ch.
	DEPARIS (M.)
Maladies infectieuses	Pr. s. ch.
	N...
	DEROBERTE (L.)
	Pr. s. ch.
Médecine légale et du travail	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)
	N...
	N...

	MM.
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
	MERGER (R.)
	MORIN (P.)
Ophtalmologie	RAVINA (J.)
	N...
	N...
	N...
Orthopédie	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	N...
	JUDET (R.)
	AUBRY (M.)
	MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
	N...
	N...
	N...
Pathologie chirurgicale ...	ABOULKER (P.)
	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)
	LAURENCE (G.)
	LORTAT-
	JACOB (J.)
	OLIVIER (Cl.)
	POILLEUX (F.)
	VERNE (J. M.)
	N...
Pathologie expérimentale .	N...
	N...
	N...
	N...

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BERNARD (J.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	BOUDIN (G.)		Pr. s. ch.
	CASTAIGNE (P.)		LEVY (M ¹⁰ J.)
	CONTE (M.)		Pr. s. ch.
	DOMART (A.)	Physiologie	BARJETON (D.)
	LAMOTTE (M.)		Pr. s. ch.
	LAROCHE (Cl.)		PARROT (J.)
	MILLIEZ (P.)		Pr. s. ch.
	PÉQUIGNOT (H.)		DEJOURS (P.)
	PERRAULT (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.)
	RAMBERT (P.)		Pr. s. ch.
	THIEFFRY (St.)		GOUGEROT (L.)
	TURIAF (J.)		
Pédiatrie	N...	Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	N...	Psychiatrie	N...
	N...	Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
	N...	Rhumatologie	N...
	N...	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
	N...		CERNÉA (P.)
	JOSEPH (R.)	Thérapeutique	N...
	N...	Urologie	KUSS (R.)
	N...		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique médicale	HAGUENAU (M.)
	HUGUIER (J.)		Pr. s. ch.
	LÉGER (L.)		HAMBURGER (J.)
	PADOVANI (P.)		KOURILSKY (R.)
	PATEL (J.)	Clinique obstétricale	MARCHAL (G.)
	ROUX (M.)		SOULÉ (E.)
	RUDLER (J. C.)		ESCALLE (G.)
Clinique médicale	SICARD (A.)		MAYER (M.)
	BROUET (G.)		VARANGOT (J.)
	N...	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	DECOURT (J.)		RENARD (G.)
	DREYFUS (G.)	Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
	FAUVERT (R.)		

Secrétaire général de la Faculté.... M. MOREL (J.)
 Secrétaire M^{11e} CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction. M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur M¹⁰ GOICHON

Bibliothécaires { M^{11es} DUMAYTRE (P.)
 LAURENT (H.)
 MM. LE NOIR (G.)
 QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE, MÉDECIN,

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE,

A MON PÈRE,

A MA FEMME,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

Au Professeur ETIENNE BERNARD,

*qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

Au Docteur LEMENAGER,

*qui m'a encouragé à entre-
prendre ce travail, m'en a fourni
la matière et m'a aidé de ses
conseils éclairés.*

Au Docteur PORIN,

*dans le service duquel nous
avons effectué ce travail.*

Au Docteur J.-M. LECHARPENTIER,

*en souvenir d'une profonde
amitié et de son étroite colla-
boration.*

A nos Professeurs de l'Ecole de Médecine de Caen,

Monsieur le Docteur P. GUIBE,
Monsieur le Docteur J. OLIVIER,
Monsieur le Docteur J. PORIN,
Monsieur le Docteur R. VILLEY,
Monsieur le Docteur P. BONNET,
Monsieur le Docteur J. ROUSSELOT,
Monsieur le Docteur P. LACROIX,
Monsieur le Docteur J. L'HIRONDEL,
Monsieur le Docteur NEYRENEUF (*in memoriam*),
Monsieur le Docteur J. GOLSE,
Monsieur le Docteur M. VIGOT,
Monsieur R. FEUTRY,
Monsieur JACQUET,
Monsieur ALLIET,
Monsieur LEROUX,

en hommage à leur dévouement.

A nos Maîtres de l'Hôpital de Caen,

Monsieur le Docteur J. PORIN,
Monsieur le Docteur J. LEMENAGER,
Monsieur le Docteur H. HISSARD,
Monsieur le Docteur Jacques L'HIRONDEL,
Monsieur le Docteur M. VIGOT,
Monsieur le Docteur L. HAMON,
Monsieur le Docteur P. PRUDHOMMEAUX,
Monsieur le Docteur P. JAMES,
Monsieur le Docteur J. OLIVIER,
Monsieur le Docteur R. VILLEY,
Monsieur le Docteur E. POILPRE,
Monsieur le Docteur Jean L'HIRONDEL,
Monsieur le Docteur P. BONNET,
Monsieur le Docteur Y. TOULORGE,
Monsieur le Docteur J. BEZARD,
Monsieur le Docteur CHAPERON,
Monsieur le Docteur J. LAVARDE,
Monsieur le Docteur J. MAYAUD,

*en témoignage de reconnaissance
pour tous les enseignements que
nous avons reçus d'eux.*

INTRODUCTION

Introduite en thérapeutique en 1952, l'hydrazide de l'acide nicotinique (I.N.H. ou isoniazide) fut parfois reconnue responsable d'accidents graves touchant le système nerveux central et surtout le périphérique. Ces accidents nerveux, parfois d'une haute gravité, justifiaient alors l'arrêt du traitement et leur prophylaxie ne permettait pas de dépasser chez l'adulte une dose quotidienne de 10 mg/kg d'isoniazide environ.

Les accidents de type central se présentaient sous forme de troubles psychiques variés ou sous forme de crises convulsives. Les accidents de type périphérique, de beaucoup les plus fréquents, réalisaient des polynévrites aux caractères assez particuliers : topographie distale bilatérale, symétrique, en « chaussette », ou en « gant » ; prédominance des manifestations sensitives et vaso-motrices sur les troubles moteurs et trophiques. (Dr Michel GAUTHIER : Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'isoniazide et ses dérivés. *Thèse de doctorat en médecine*. Avril 1955).

A un degré moindre, il était fréquemment observé des troubles divers tels que : vertiges, étourdissements, céphalées, agitation, tremblement, paresthésies, démangeaisons, hyperréflexie.

Limitées par ces incidents neurologiques, les fortes posologies d'I.N.H. aujourd'hui requises, en particulier dans le traitement des méningites tuberculeuses, ne sont pas permises. La tendance actuelle est de chercher des combinaisons ou des associations neutralisant cet effet toxique de l'I.N.H.

Nous n'ignorons pas que diverses tentatives ont été faites pour introduire l'I.N.H. dans de véritables *combinaisons* laissant espérer le même avantage.

— La sulfoniazide ou G. 605 (corps 605 de GIRARD),

— La glyconiaside (G. BROUET, B.N. HALPERN, J. MARCHE et Mme J. MALLET, *La Presse Médicale*, 1953, 42, pp. 863-865) en particulier répondent à ce but et se signaleraient par une meilleure tolérance nerveuse.

Par ailleurs, les travaux de l'école italienne, en particulier ceux de FRANCESCO CEDRANGOLO (1952), répondent également à cette préoccupation, faisant connaître le pouvoir protecteur de l'association

acide glutamique-I.N.H. vis-à-vis des intolérances nerveuses dues à l'I.N.H., dont elle neutraliserait l'effet toxique.

Nous relaterons d'abord l'historique des travaux de l'école italienne ; puis nous exposerons la théorie expliquant le mécanisme d'action de l'acide glutamique. Enfin, nous apporterons la contribution de 50 observations de malades tuberculeux pulmonaires, traités par l'association d'I.N.H. + acide glutamique.

HISTORIQUE

En 1952, TRABUCCHI et Coll. émettent l'idée que *l'ammoniaque* libérée dans le catabolisme de l'hydrazide est l'un des facteurs responsables des troubles fréquemment observés chez les malades traités par ce médicament.

Partant de cette hypothèse, FRANCESCO CEDRANGOLO, à la même époque, entreprend d'examiner la possibilité d'associer à l'hydrazide une autre substance capable de neutraliser les effets toxiques de l'ammoniaque, et il pense aussitôt à *l'acide glutamique*, déjà reconnu capable de neutraliser l'action convulsivante du chlorure d'ammoniaque chez le lapin.

Les expériences poursuivies par cet auteur au cours de l'été 1952, avec ses collaborateurs GIOIA et BAGNOLO donnèrent des résultats supérieurs à ceux auxquels il s'attendait : l'acide glutamique abaissait de façon notable, *chez le rat et chez le lapin*, la toxicité de l'acide isonicotinique. En effet, avec des doses appropriées d'acide glutamique (10 parties d'acide glutamique pour une partie d'hydrazide) ils parvinrent à supprimer complètement le syndrome convulsif et à conserver en vie, dans 100 % des cas, des animaux chez lesquels la mort était inévitable. Des injections intra-musculaires d'hydrazide faites chez le rat montrèrent que la dose léthale, qui est normalement de 203 mg par kg de poids corporel, passait à 250 mg par kg de poids corporel lorsqu'on administrait, conjointement à l'hydrazide, l'acide glutamique. Le phénomène était encore plus manifeste si hydrazide nicotinique et acide glutamique étaient administrés ensemble par voie orale.

Les mêmes expériences furent faites sur le lapin et confirmèrent pleinement ce qui était prouvé pour le rat. Puis à leur tour, CORCI et DEL TORRÉ, de l'École de Monaldi, ont confirmé *chez le cobaye* l'action antitoxique de l'acide glutamique vis-à-vis de l'hydrazide. Chez cet animal, en effet, la dose léthale qui est de 600 mg per os par kg pour l'hydrazide seule s'élève à 850 mg si à l'hydrazide est associé l'acide glutamique (10 parties de cette substance pour une d'hydrazide).

En Novembre 1953, P. PERITI et G. FOWST, par des expériences sur le cobaye, démontrèrent que l'association d'acide glutamique à l'hydrazide, qui laissait intacte la molécule hydrazide, n'interférait en aucune façon sur le pouvoir protecteur de cette dernière sur le cobaye tuberculisé : en d'autres termes *l'activité thérapeutique restait parfaitement intacte* lorsqu'on mélangeait à l'hydrazide l'acide glutamique

A ces expériences de laboratoire succéda une abondante expérimentation clinique. En janvier 1953, S. SNETTINO (de l'hôpital Cardarelli de Naples) publie une statistique importante de 35 *tuberculeux pulmonaires* traités par l'hydrazide à hautes doses (20 mg par kg et par jour) pendant de longues périodes. Dans aucun des cas il ne signale de manifestations toxiques et toujours le résultat thérapeutique fut rapide.

En mai 1953, RAGNO communique une série de cas de *méningites tuberculeuses*, tous traités exclusivement par l'hydrazide à hautes doses (jusqu'à 25 mg par kg et par jour) conjointement à l'acide glutamique. Dans tous ces cas on assiste à la disparition de la céphalée et des vomissements, à la restauration de l'état général, et à la normalisation progressive du liquide céphalo-rachidien. Jamais on n'a observé de phénomènes toxiques ou d'intolérances décelables cliniquement. RAGNO conclut que « le mélange hydrazide-acide glutamique peut être considéré comme un appréciable pas en avant dans le traitement de la tuberculose, et en particulier dans les déterminations méningées ». L'auteur conclut aussi que la découverte du nouveau mélange donne l'espérance la plus fondée qu'on puisse, dans un avenir prochain, « éliminer de la thérapeutique la streptomycine par voie rachidienne » dont on connaît bien les conséquences défavorables.

Puis BUFFONI et BRIDA DI PRIO expérimentèrent la nouvelle thérapeutique en *Pédiatrie*. Là encore, la médication associée (sous le nom de glutizine) donna d'excellents résultats, mais avec de fréquents phénomènes *d'intolérance gastrique*, que les auteurs préconisent d'éviter par une administration orale fractionnée et par l'emploi d'une forme sirupeuse.

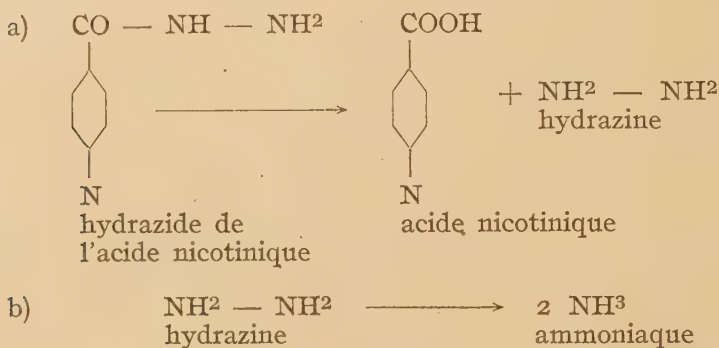
Ainsi était mis en lumière, sur le plan expérimental puis sur le plan clinique le pouvoir protecteur de l'acide glutamique vis-à-vis des intolérances nerveuses à l'I.N.H. Comment le mécanisme d'action de l'acide glutamique pouvait-il être expliqué ?

MODE D'ACTION DE L'ACIDE GLUTAMINIQUE

Contrairement à l'opinion de CHARONNAT, qui attribue l'action toxique et léthale des fortes doses d'I.N.H. à un effet carbonyleprive, les auteurs italiens pensent que l'ammoniaque libérée par le cata-

bolisme de l'hydrazide est responsable des troubles nerveux observés au cours d'administration de doses massives d'I.N.H. « La mort par l'effet de l'hydrazide serait une mort par ammoniacque et l'intoxication par l'hydrazide serait une intoxication typique par le cation ammonium ».

PORCELLATI et PREZIOSI invoquent la dégradation suivante de l'hydrazide dans les tissus.



De nombreuses recherches prouvent en effet que la mort des animaux soumis à l'hydrazide survient par l'effet de l'ammoniacque et que les tissus *in vitro* produisent d'énormes quantités d'ammoniacque à partir de l'hydrazide :

— Le syndrome convulsif consécutif à une dose léthale d'hydrazide isonicotinique est analogue à celui qui fait suite à une dose léthale de chlorure d'ammonium.

— SALVATORE met en valeur le fait qu'après une dose mortelle d'hydrazide on retrouve dans le système nerveux central autant d'ammoniacque qu'il s'en retrouve après une injection d'une dose mortelle de chlorure d'ammoniacque.

— PORCELLATI et PREZIOSI ont démontré que chez le lapin, après injection endoveineuse d'une dose mortelle d'hydrazide, les composés pyridiniques (acide isonicotinique), l'ammoniacque, et l'hydrazine augmentent progressivement dans le sang. L'ammoniacque libre du sang passe en 20 minutes de 15 γ à 85 γ , et même 90 γ par cc de sang au moment des convulsions.

— Des recherches directes *in vitro* sont faites par les mêmes auteurs sur des bouillies de tissu. Il est alors démontré que les bouillies de foie de rat scindent l'hydrazide en acide isonicotinique et hydrazine, et que cette dernière se décompose rapidement en ammoniacque. Le cerveau, le rein, le muscle, et le cœur scindent, eux aussi, l'hydrazide en acide isonicotinique et ammoniacque.

« Si donc les convulsions et la mort des animaux soumis à l'hydrazide sont exclusivement dues à l'ammoniacque mis en liberté par

l'hydrazide dans les divers tissus, l'acide glutamique, qui supprime le syndrome convulsif et pare à l'effet mortel de cette substance, ne peut agir que par un mécanisme relatif à l'ammoniaque ». L'acide glutamique agirait en captant le cation ammonium qui est libéré dans le catabolisme de l'hydrazide et en formant avec lui un composé atoxique et indissociable : la glutamine.

La synthèse de la glutamine à partir de l'acide glutamique et de l'ammoniaque est observée en effet dans quelque tissu qu'elle ait lieu, et en particulier dans les tissus nerveux où elle est liée à l'activité d'un enzyme : la glutaminase. La possibilité de formation de glutamine à partir d'acide glutamique et d'ammoniaque a été démontrée, en outre, chez l'homme.

Le mélange d'hydrazide-acide glutamique, simple association de deux substances laissant inchangée la molécule hydrazide, semblait correspondre parfaitement aux besoins thérapeutiques puisqu'il permettrait une forte diminution de la toxicité de l'hydrazide tout en conservant intacte son action thérapeutique.

Le bénéfice de cette médication s'avérait particulièrement appréciable pour le traitement de la méningite tuberculeuse, dans laquelle de fortes concentrations sanguines d'I.N.H. ont toujours été préconisées.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Sous la direction du Dr Jacques LEMÉNAGER, nous avons traité, dans le Service du Professeur J. PORIN (Service de Pneumophtisiologie du Centre Hospitalier Régional de Caen) 50 malades tuberculeux pulmonaires par l'association I.N.H. + acide glutamique.

Notre intention n'était pas de chercher par cette médication des résultats supérieurs à l'usage de l'I.N.H. seule. La présence de celle-ci dans l'association laissait simplement attendre les résultats ordinairement espérés depuis l'introduction de cet agent en phtisiothérapie.

Il nous appartenait cependant de prouver :

1° que l'association à l'acide glutamique n'altérerait nullement ni la concentration sanguine en I.N.H., ni son activité thérapeutique.

2° la tolérance excellente de la médication associée par le système nerveux, véritable objectif de notre travail, et, nous semble-t-il, principal avantage de la nouvelle préparation.

A. — SUJETS TRAITÉS

50 sujets tuberculeux pulmonaires ont reçu cette médication, très disparates quant à :

- l'étendue et la nature de leurs lésions,
- le stade évolutif.
- les uns au cours du traitement d'attaque de lésions initiales,
- les autres au terme d'une longue cure de repos et d'antibiotiques.

B. — DURÉE : de 1 à 6 mois

C. — POSOLOGIE ORALE

6 à 20 comprimés, dosés à 50 mmg d'I.N.H., par jour ; comprimés de la composition suivante :

50 mgrs d'I.N.H.

200 mgrs d'acide glutamique

Le souci d'éviter la sélection de souches résistantes à l'I.N.H. nous a conduit, dans la grande majorité des cas, à associer d'autres antibiotiques (P.A.S., streptomycine, cyclosérine).

D. — RÉSULTATS

Mal placés, du fait de cette association, pour mesurer dans notre perspective, l'efficacité thérapeutique propre à la combinaison I.N.H. + acide glutamique, nous étions cependant conduits à quelques remarques.

a) LA PRÉSENCE D'I.N.H. DANS LA FORMULE se signalait par un assez remarquable et surtout rapide rétablissement de l'état général.

28 sujets ont présenté une très nette amélioration de leur état général, appréciable par le retour de l'appétit, une certaine euphorie et une importante progression pondérale.

Chez certains, malgré les thérapeutiques associées, il semblait difficile de ne pas reconnaître l'effet habituel de l'I.N.H., certaines prises de poids ayant atteint, pour plusieurs d'entre eux, 10 kgs en quelques mois.

Sur les images radiologiques, le bénéfice de la médication a été sensible très nettement chez 23 d'entre eux, en des délais moyens de quelques mois.

Sur le plan bactériologique, 14 négativations ont été obtenues, appréciables par l'examen répété des expectorations et des produits de tubage.

b) Nos contrôles biologiques ont vérifié QUE LA PRÉSENCE D'ACIDE GLUTAMIQUE N'AFECTAIT NULLEMENT LA CONCENTRATION SANGUINE EN I.N.H.

Nous avons procédé au dosage de la concentration sanguine en I.N.H. chez certains sujets absorbant toutes les heures un comprimé de la préparation I.N.H. + acide glutimique.

Le dosage a été pratiqué sur un échantillon sanguin prélevé 5 heures après la première prise ; les taux obtenus sont les suivants :

M. CH	8	gammas/cc	
— STR	9,8	—	—
— BOR	9	—	—
— DEL	9	—	—
— MOUS	10	—	—

L'un d'entre eux bénéficiait d'une posologie légèrement différente, recevant 2 comprimés toutes les trois heures.

Le dosage effectué sur échantillon sanguin prélevé 8 heures après la prise initiale donnait, chez lui :

M. SO	9,3	gammas/cc	
-------------	-----	-----------	--

La technique employée a été celle préconisée récemment par le Professeur CHAMBON (de Bordeaux).

Les appareils de lecture étaient le photolorimètre BONNET-MAURY et le photolorimètre JOUAN.

A chaque dosage, on avait pris soin de faire deux témoins à 10 et 15 gammas, pour s'assurer de la constance de la courbe.

Ces dosages furent effectués par Monsieur FEUTRY, Pharmacien du Centre Hospitalier Régional de Caen, que nous tenons ici à remercier, et par son collaborateur Monsieur LAFOREST.

E. — TOLÉRANCE

Notre perspective était plus favorable pour apprécier la tolérance à cette nouvelle médication.

Tel était le réel propos de notre travail.

C'est là, nous semble-t-il, le bénéfice majeur de cette association que d'être remarquablement tolérée en particulier là où l'I.N.H. ordinaire détermine une intolérance nerveuse : paresthésies, céphalées, douleurs du type polynévritiques.

Sur ces 50 malades :

— 7 avaient manifesté une réelle intolérance à l'I.N.H. ordinaire et supportèrent sans incidents des doses glutamique de 6 à 12 comprimés par jour.

— Aucun des 50 malades traités ne manifesta jamais un quelconque signe d'intolérance nerveuse.

— Par contre, 17 d'entre eux (en quasi totalité des éthyliques) présentèrent des signes d'intolérance digestive.

a) Voici quelques exemples des cas qui bénéficièrent de la médication, *en dépit d'une intolérance à l'I.N.H. ordinaire ayant conduit à abandonner celle-ci.*

1) **Mademoiselle M...**

Prise quotidienne de 6 comprimés d'I.N.H. + acide glutamique pendant cinq mois en association avec la streptomycine et le PAS.

L'I.N.H. ordinaire avait été abandonné en raison de fièvre, nervosité, céphalées, paresthésies.

Excellente tolérance au contraire de la préparation mixte.

Nettoyage progressif d'une infiltration apicale excavée.

Amélioration nette de l'état général.

2) **Madame STR...**

Intolérance à l'I.N.H. obligeant à abandonner celle-ci en raison de vertiges, céphalées, nervosité.

Excellente tolérance de la préparation mixte, à raison de 6 comprimés par jour pendant trois mois, dans une cure de consolidation, avec effet favorable sur l'état général.

3) **Mademoiselle MOI...**

Parfaite tolérance d'une dose quotidienne de 5 comprimés par jour de la préparation mixte, pendant deux mois et demi, en association avec le PAS alors que l'I.N.H. seule avait été abandonnée, en raison de céphalées violentes et de quelques paresthésies.

Diminution sensible du volume cavitaires au cours du traitement.

Effet très favorable sur l'état général.

4) **Monsieur MAD...**

Cure prolongée pendant six mois à la dose quotidienne de 12 comprimés de la préparation mixte, sans autres antibiotiques, comme cure de consolidation après néphrectomie pour tuberculose rénale.

Excellente tolérance, alors que l'I.N.H. seule avait dû être abandonnée en raison des troubles digestifs importants. Reprise pondérale de 10 kgs en 4 mois au cours du traitement.

5) **Monsieur LEB...**

Prise quotidienne de 6 comprimés pendant trois mois, en association avec la Cyclosérine.

Une cure d'I.N.H. seule avait été suspendue, en raison de paresthésies importantes. Préparation mixte très bien tolérée.

6) **Madame DESFO...**

Excellente tolérance de la préparation mixte, alors que l'I.N.H. seule avait dû être abandonnée en raison de paresthésie, de sensation de brûlures des membres inférieurs, avec menace de polynévrite (dose de 6 comprimés par jour pendant trois mois en association avec le PAS et la streptomycine).

Ce qui a permis un nettoyage remarquable de lésions ulcéronodulaires étendues bilatérales et un rétablissement spectaculaire de l'état général, tandis que la disparition des B.K. était obtenue dans l'expectoration.

7) **Mademoiselle BLAN...**

Anorexie mentale, a bénéficié d'un nettoyage appréciable de lésions nodulaires étendues bilatérales par usage de la préparation mixte, alors que l'I.N.H. seule avait dû être abandonnée pour paresthésies des membres inférieurs ; la négativation a été obtenue dans les expectorations.

b) D'autres parmi nos malades ont bénéficié, grâce à la perspective d'une meilleure tolérance nerveuse, d'une posologie forte : 8 d'entre eux ont reçu des doses s'élevant à 20 comprimés par 24 heures, pendant des périodes variant de trois semaines à un mois.

Pour cinq d'entre eux, cette posologie représentait une dose de 20 mgr par kg de poids.

Ces fortes doses déterminèrent chez cinq sujets éthyliques avérés, des troubles dyspeptiques : anorexie, douleurs gastriques, états nauséux.

Chez les autres, elles furent bien tolérées, mais chez aucun de ces sujets n'apparut d'intolérance nerveuse.

c) Enfin, une grande part des sujets traités (30 ans) ont supporté une dose de 12 comprimés par jour pendant plusieurs mois.

— *Au total :*

La tolérance nerveuse de l'association I.N.H. + acide glutamique, très supérieure à celle de l'I.N.H. ordinaire, laisse entrevoir l'espoir d'obtenir, par une posologie orale plus forte, des concentrations sanguines dépassant les taux de résistance de certaines souches de B.K.

Deux critiques peuvent être formulées à ce sujet :

a) En réalité, le problème des *fortes concentrations sanguines* était déjà résolu dans la pratique, chez la majorité des malades, avec une excellente tolérance, par l'utilisation de perfusion i.v. d'I.N.H. à des doses de l'ordre de 250 mgr par 24 heures, ou même par de fortes doses orales.

— toutefois l'adjonction d'acide glutamique ne serait pas inutile pour couvrir le risque d'intolérance nerveuse encourue par une posologie élevée ;

— d'autres tentatives ont été faites pour obtenir, par usages de *combinaisons* diverses (glyconiazide, sulfoniazide) cet avantage ;

— l'originalité de notre méthode est de laisser à l'isoniazide son individualité propre en le complétant par une *association*, et non une combinaison chimique.

b) Mais ceci n'exclut pas le risque d'*intolérance digestive* chez certains sujets.

NOM	DOSE MAXIMA	TOLÉRANCE	R. X.	ÉTAT GÉNÉRAL	B. K.
1. M. PAY... 63,7 kg	12 comp. × 1 mois + P.A.S. I.-V.	très bonne tolérance	Nette amélioration	Nette amélioration	pas de B.K. au début
2. M. BRI... 69 kg	12 comp. × 3 mois + strepto + P.A.S. I.-V.	très bonne tolérance	Nettoyage sensible	Légère amélioration	Négation
3. M. MOU... 49 kg	12 comp. × 2 m 1/2 + cyclosérine	très bonne tolérance	Bénéfice peu sensible mais lésions peu étendues	Légère amélioration	pas de B.K. au début
4. M. SOR... 75 kg	12 comp. × 2 mois 16 comp. × 2 mois + P.A.S. + strepto	très bonne tolérance	Nettoyage très sensible	Très nette amélioration	pas de B.K. au début
5. M. BOUZ... 57 kg	6 comp. × 1 mois + P.A.S. I.-V.	bonne tolérance	Nette amélioration	Très nette amélioration	pas de B.K. au début
6. M. BOUIL... 73 kg	12 comp. × 1 mois + P.A.S. I.-V.	très bonne tolérance	Nettoyage sensible	Très nette amélioration	pas de B.K. au début
7. M. TTS... 61 kg	12 comp. × 1 m 1/2 + P.A.S. + strepto	très bonne tolérance	Nettoyage sensible	Nette amélioration	Négation
8. M. CHART... 81 kg	12 comp. × 1 mois + P.A.S. + strepto	très bonne tolérance	Amélioration très marquée	Très nette amélioration	pas de B.K. au début
9. M. MAH... 53 kg	12 comp. × 3 mois + P.A.S. + strepto	très bonne tolérance malgré éthyl	Nettoyage sensible	Nette amélioration	Négation
10. ?????... 61 kg	12 comp. × 1 mois + P.A.S. + strepto	très bonne tolérance	Amélioration très marquée	Très nette amélioration	Négation
11. M. BOS... 60 kg	12 comp. × 2 mois + cyclosérine	très bonne tolérance	Stationnaire	Stationnaire	Négation

NOM	DOSE MAXIMA	TOLÉRANCE	R. X.	ÉTAT GÉNÉRAL	B. K.
12. M. FAUV... 55 kg	12 comp. × 2 mois + P.A.S. I-V. strepto	très bonne tolérance	Nettoyage sensible	Légère amélioration	Négativation
13. M. LERE... 56 kg	12 comp. × 2 mois + P.A.S. + strepto	très bonne tolérance	Nettoyage partiel	Nette amélioration	resté positif
14. M. PEL... 52 kg	12 comp. × 2 mois + strepto	Quelques troubles dyspeptiques (cirrhose)	Pas de modification	Très nette amélioration	Négatif dès le début
15. M. GAS... 70 kg	6 comp. × 2 mois puis 12 comp. + P.A.S. + strepto	Anoréxie (éthylque)	Images anciennes fibreuses non modifiées	Légère amélioration	Négatif dès le début
16. M. RU... 59 kg	6 comp. × 1 mois puis 12 comp. + P.A.S. + strepto	Troubles dyspeptiques (éthylque)	Stationnaire	Stationnaire	Négativation
17. M. STR... 60 kg	6 comp. × 1 mois 12 comp. × 15 j. 16 comp. × 15 j. 20 comp. × 20 j.	Bonne tolérance (éthyl) gastralgies mais tolér. après 1 sem. arrêt	Nettoyage sensible mais lent		resté positif
18. M. MAR... F. 57 kg	12 comp. × 1 mois + strepto + P.A.S. + cycles	Troubles dyspeptiques (éthylque)	Stationnaire	Nette amélioration	resté positif
19. M. MAR... A. 61 kg	12 comp. × 2 mois + P.A.S.	très bonne tolérance	Nettoyage sensible	Très nette amélioration	Négativation
20. M. M... 50 kg	12 comp. × 2 mois 6 comp. × 1 mois	Troubles digestifs bien tol.	Nettoyage sensible	Nette amélioration	Négativation
21. M. CAS... 62 kg	12 comp. × 1 mois + P.A.S.	Excellente tolérance	Pleurésie droite disparition du liquide	Très nette amélioration	Négativation au bout d'un mois

NOM	DOSE MAXIMA	TOLÉRANCE	R. X.	ÉTAT GÉNÉRAL	B. K.
22. M. ICH... 50 kg	12 comp. × 8 j. 20 comp. × 1 mois	très bonne tolérance	Nettoyage sensible d'infiltrats apicaux bilatéraux	Légère amélioration	pas de B.K. au début
23. M. LED... 50 kg	12 comp. × 8 j. 20 comp. × 6 sem.	Nausées et vomissements en fin de cure	Foyer caverneux rétro-claviculaire inchangé	Très nette amélioration	Négativation
24. M. REM... 68 kg	12 comp. × 1 sem. 20 comp. × 20 j.	Anorexie gastralgie mais éthylique	Pas de modifications appréciables	Nette amélioration	Négativation
25. M. DER... 60 kg	12 comp. × 50 j. + P.A.S. . I.-V.	Excellente tolérance	Effacement de petite cavité apicale droite	Nette amélioration	déjà négatif
26. M. STRAS... 67 kg	20 comp. × 10 j. 12 comp. × 1 mois + strepto	Troubles digestifs Anorexie (éthylique)	Nettoyage partiel de lésions ulcéro- nodulaires bilatérales.	Légère amélioration	Négativation
27. M. YAT... 67 kg	16 comp. × 2 m 1/2 + P.A.S. + strepto	Excellente tolérance	Léger nettoyage de lésions étendues bilatérales	Nette amélioration	Négativation
28. M. BEN... Am 56 kg	20 comp. × 24 j. 12 comp. × 16 j. + P.A.S. + strepto	Excellente tolérance	Nettoyage sensible	Nette amélioration	resté positif
29. M. Postr...	12 comp. × 1 mois + P.A.S. + strepto	Gastralgie Anorexie (éthylique)	Aspect inchangé de lésions cavitaires étendues	Stationnaire	resté positif
30. M. BRISS...	12 comp. × 2 mois + strepto + P.A.S.	Gastralgie Anorexie vomissements (éthyli)	Nettoyage partiel d'une infiltration unilatérale étendue	Légère amélioration	resté positif

NOM	DOSE MAXIMA	TOLÉRANCE	R. X.	ÉTAT GÉNÉRAL	B.K.
31. M. EMB... 59 kg	16 comp. × 2 mois	Nausées Vomissements	Nettoyage sensible	Légère amélioration	déjà négatif
32. M. BEL... 53 kg	12 comp. × 2 m 1/2 24 comprimés	Gastralgies Vomissements Anorexie	Nettoyage d'infiltrats étendus non excavés	Stationnaire	resté positif
33. M. HUB... 52 kg	20 comp. × 1 mois	Anorexie (éthylque)	Stationnaire	Stationnaire	resté positif
34. M. SAZ... 58 kg	12 comp. × 1 mois	Anorexie	Bénéfice minime lésions très étendues	Stationnaire	déjà négatif
35. M. CUE... 56 kg	12 comp. × 2 mois 20 comp. × 3 sem.	Brûlures gastriques Anorexie	Léger bénéfice	Stationnaire	resté positif
36. M. BOD...	12 comp. × 20 j.	Vomissements Diarrhées (éthylque)	cure trop courte pour résultats appréciables		
37. Mlle MONT... 53 kg	6 comp. × 6 mois	Excellente tolérance	Nettoyage progressif d'une infiltration apicale excavée	Nette amélioration	déjà négatif
38. Mlle STR...	6 comp. × 3 mois + strepto + P.A.S.	Excellente tolérance	Cure de consolidation	Nette amélioration	déjà négatif
39. Mlle MOT...	5 comp. × 2 m 1/2 + P.A.S.	Excellente tolérance	Diminution très sensible des lésions cavitaires	Nette amélioration	déjà négatif
40. M. MAD...	12 comp. × 6 mois	Excellente tolérance	Cure de consolidation	Nette amélioration	déjà négatif

NOM	DOSE MAXIMA	TOLÉRANCE	R. A.	ÉTAT GÉNÉRAL	B. K.
41. M. LEB...	6 comp. × 3 mois + cycloserine	Excellente tolérance alors que I.N.H. parasthésies	Images lésionnelles très étendues peu modifiées	Très nette amélioration	déjà négatif
42. M ^{me} DESFO...	6 comp. × 3 mois + P.A.S. + strepto	Excellente tolérance alors que I.N.H. parasthésies	Nettoyage remarquable des lésions étendues	Très nette amélioration	Négativation
43. M ^{lle} BLAN...	6 comp. × 3 mois + P.A.S. + strepto	Excellente tolérance alors que I.N.H. parasthésies	Nettoyage appréciable de lésions nodulaires	Anorexie mentale	Négativation
44. M. PES... 74 kg	12 comp. × 2 mois	Excellente tolérance	Nettoyage sensible	Nette amélioration	déjà négatif
45. M. OPPO... 56 kg	16 comp. × 2 mois	Excellente tolérance	Stationnaire	Stationnaire	resté positif
46. M. JEG... 56 kg	10 comp. × 1 mois	Excellente tolérance	Stationnaire	Stationnaire	resté positif
47. M. SAU... 76 kg	16 comp. × 2 mois	Excellente tolérance	Nettoyage appréciable	Très nette amélioration	Négativation
48. M. GER... 56,9 kg	12 comp. × 2 mois + cycloserine	très bonne tolérance	Stationnaire	Stationnaire	resté positif
49. M. FRU... 63 kg	12 comp. × 2 mois	Excellente tolérance	Nette amélioration	Nette amélioration	Négativation
50. M. LEC... 52 kg	16 comp. × 2 mois	Gastralgies	Nette amélioration	Nette amélioration	déjà négatif

CONCLUSIONS

1^o Une nouvelle association : isoniazide-acide glutamique a été préconisée par l'école italienne. Cette association, en laissant absolument intactes les propriétés thérapeutiques de l'hydrazide, permet d'éviter les intolérances nerveuses dues à l'I.N.H.

2^o Nous avons voulu apporter la contribution de 50 observations de malades tuberculeux pulmonaires, traités par cette association I.N.H. + acide glutamique.

3^o Cette expérimentation, qui demanderait à être complétée par des travaux ultérieurs, nous conduit à souligner l'excellente tolérance nerveuse de la préparation d'I.N.H. + acide glutamique, surtout vis-à-vis des sujets intolérants à l'I.N.H. seule.

Par contre, quelques intolérances digestives (vraisemblablement corrigibles par des mesures convenables) se sont manifestées chez les sujets exposés aux troubles dyspeptiques, venant confirmer les constatations faites par BUFFONI en thérapeutique infantile.

Mais cette combinaison apporte l'avantage très appréciable d'autoriser, avec une tolérance nerveuse assurée, l'administration de doses d'I.N.H. sensiblement supérieures aux doses usuelles, 6 à 12 et même 20 comprimés par jour (dosés à 50 mgr d'I.N.H.) pour un adulte de poids moyen.

Cet avantage repose sur l'élimination des risques nerveux de la médication par l'I.N.H., et sera particulièrement apprécié chez les sujets en ayant déjà présenté les signes prémonitoires : paresthésies, céphalées, nervosité, douleurs polynévritiques.

Telle nous semble être l'indication la plus valable de substituer à l'administration d'I.N.H. ordinaire le complexe glutamique, comme nous l'ont révélé 7 cas sur 50 sujets traités dans le service de Pneumophthisiologie du Centre Hospitalier Régional de Caen (Professeur J. PORIN).

BIBLIOGRAPHIE

- M. GAUTHIER. — Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'isoniazide et ses dérivés. Étude clinique et thérapeutique. *Thèse médicale*, Paris 1955.
- HOOK O. — Polynevritis caused by hydrazid of isonicotinic acid. *Act. Med. Scandinav.* 1953, 147, 167.
- JONES W.A., JONES G.P. — Peripheral Neuritis due to Isoniazid.

- PAGES Jean. — A propos des accidents neuropsychiques compliquant le traitement des tuberculeux pulmonaires par l'isoniazide. *Thèse médicale*, Paris 1954, n° 862.
- F. CEDRANGOLO. — L'action anti-toxique de l'acide glutamique vis-à-vis de l'acide isonicotinique. *Scientia Medica Italica*, 1955, volume III. Édition Française, n° 3, pp. 446 à 467.
- PORCELLATI et PREZIOSI. — *Bull. soc. it. biol. sperim.*, 1953 (29.996).
- RAGNO P., PREZIOSI et G. PORCELLATI (Naples). — *La Riforma Medica*, 37, 1953, pp. 1022-1026.
- L. RAGNO. — « Traitement des méningites tuberculeuses par une nouvelle préparation d'hydrazide isonicotinique : la Glutizine ». Section de Naples. Séance du 4 mai 1953. *Bull. soc. it. biol. sperim.*, 29, 1003-1053.
- SCHETTINO. — Recherches cliniques dans le traitement de la tuberculose, par la nouvelle préparation d'hydrazide isonicotinique : La Glutizine. Hôpital Gardarelli de Naples. Section de Naples. Séance du 20 janvier 1953. *Bull. soc. it. biol. sperim.*, 29, 41, 1953.
- L. BUFFONI et Dr BRIDA DI PRIO. — « L'administration orale de l'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfance ». Réunion du 4 février 1954. Institut de Clinique Pédiatrique « G. Gaslini » à l'Université de Gênes. *Minerva Pediatrica*, pp. 520-524.
- Marc et Pierre CHAMBON. — Considérations critiques sur le dosage de l'« isoniazide » dans le sang. Union des Sociétés de Pharmacie de la Méditerranée Latine. Congrès de Barcelone 18-19 mai 1956.
- NAHEL. — Thèse Paris 1954. Le Glutamate de Magnésium. 1° Indications en thérapeutique générale. 2° Action antitoxique en association avec l'I.N.H. et ses dérivés. 3° Intérêt du complexe glutamate de Mg et Vitamines du groupe B.

Vu : le Président de thèse :

Professeur E. BERNARD.

Vu : le Doyen de la Faculté de Médecine
de Paris :

Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

— IMPRIMERIE —
H. GAIGNAULT ET FILS
23, RUE MARMOUSE, 23
— ISSOUDUN (INDRE) —

- N° d'ordre : 0.505 -
Dép. lég. : 1^{er} tr. 1957
